Снижение количества рецептора серотонина 2A в лимфоцитах периферической крови при антипсихотической терапии – маркер безопасности проводимого лечения

Заботина А.М.^{1,2}, Грунина М.Н.¹, Волкова Е.В.², Насырова Р.Ф.³, Тараскина А.Е.^{1,2,3}

1 — ФГБУ Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»
188300, Ленинградская обл., г. Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1

2 — ФГБУ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

3 — ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева
192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

В лимфоцитах периферической крови (ЛПК) в группе пациентов с коморбидным течением шизофрении с синдромом алкогольной зависимости показаны более низкие значения количества белка рецептора 5-HT_{2A} и уровня его мРНК по сравнению с группой с неотягощенной психической патологией ($p < 0.001$). Безопасная фармакотерапия ассоциирована со снижением количества рецептора 5-HT_{2A} в ЛПК на 28-й день без изменения уровня транскрипции гена, возможно вызванного интернализацией рецептора.

Ключевые слова: антипсихотическая терапия, рецептор 5-HT_{2A}, лимфоциты периферической крови.

Для цитирования: Заботина А.М., Грунина М.Н., Волкова Е.В., Насырова Р.Ф., Тараскина А.Е. Снижение количества рецептора серотонина 2A в лимфоцитах периферической крови при антипсихотической терапии – маркер безопасности проводимого лечения. *Медицинская генетика* 2020; 19(10): 58-59.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.10.58-59

Автор для корреспонденции: Заботина Анна Михайловна; **e-mail:** a.zabotina@gmail.com

Финансирование. Государственное задание ФГБУ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова № 056-00016-18-00.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020.

Reduction of serotonin receptor 2A protein level in peripheral blood lymphocytes during antipsychotic medication is biomarker of therapy safety

Zabotina A.M.^{1,2}, Grunina M.N.¹, Volkova E.V.², Nasyrova R.F.³, Taraskina A.E.^{1,2,3}

1 — Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre “Kurchatov Institute”
1 mkr. Orlova roshcha, Leningradskaya Oblast, Gatchina, 188300, Russia

2 — Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, 197022, Russia

3 — V.M. Bekhterev National Medical Research Center Psychiatry and Neurology
Bekhterev str. 3, Saint Petersburg, 192019, Russia

We studied mRNA and protein levels of serotonin receptor 2A (5-HT_{2A}) in lymphocytes of schizophrenia patients both before and after 28 days of antipsychotic therapy in order to estimate biomarkers of efficacy and safety of the treatment. We found lower mRNA and protein levels of 5-HT_{2A} in peripheral blood lymphocytes (PBL) of schizophrenia patients with alcohol addiction syndrome than in PBL of schizophrenia patients without addictions ($p < 0.001$). Absence of common adverse side effects (antipsychotic-induced weight gain, parkinsonism, akathisia) during antipsychotic therapy was associated with reduction of 5-HT_{2A} protein level in PBL by 28th day of the treatment, while *HTR2A* mRNA level was not changed. Reduction of 5-HT_{2A} protein level in PBL by 28th day may be a potential biomarker of the antipsychotic therapy safety.

Keywords: antipsychotic therapy, peripheral blood lymphocytes, serotonin receptor 2A.

For citation: Zabotina A.M., Grunina M.N., Volkova E.V., Nasyrova R.F., Taraskina A.E. Reduction of serotonin receptor 2A protein level in peripheral blood lymphocytes during antipsychotic medication is biomarker of therapy safety. *Medical genetics*. 2020; 19(10): 58-59. (In Rus.).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.10.58-59

Corresponding author: Zabotina A.M.; **e-mail:** a.zabotina@gmail.com

Funding. State assignment of First Saint Petersburg State Medical University № 056-00016-18-00.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020.

Расстройства шизофренического спектра (РШС) — одна из самых сложных психических патологий, зачастую осложняется коморбидным течением с синдромом алкогольной зависимости (САЗ). Несмотря на большое количество новых антипсихотических препаратов, актуальным остается поиск биомаркеров эффективности и безопасности терапии. Рецептор серотонина 2A (5-HT_{2A}) играет ключевую роль в стабилизации дофаминергической нейротрансмиссии в мезокортикальном и мезолимбическом путях, широко представлен в ЦНС и периферических тканях [1, 2]. Большинство атипичных антипсихотических препаратов являются антагонистами рецепторов 5-HT_{2A}, при этом, обладая системным действием на организм, связываясь с рецепторами как в головном мозге, так и на лимфоцитах периферической крови (ЛПК). С одной стороны, показано, что антипсихотики оказывают противовоспалительное действие, с другой — развитие негативных побочных эффектов терапии ассоциируется с воспалительными процессами, запуском аутоиммунных нарушений.

Цель исследования — изучение уровня мРНК и количества белка рецептора 5-HT_{2A} в ЛПК как возможного биомаркера прогноза антипсихотической терапии.

Материалы и методы

В исследование включено 112 пациентов мужского пола с РШС, первый эпизод, не получавшие терапию ранее, средний возраст 31 ± 8 лет, проходивших лечение в СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кашенко». Из них 61 пациент имел установленный диагноз РШС одной из нозологий (F20.0 МКБ-10), а 51 — коморбидное течение РШС с САЗ (F20.0+F10.2 МКБ-10). Путем рандомизации пациенты были разделены на две группы и получали терапию оланзапином или галоперидолом. Препараты назначались в режиме монотерапии. На 28-ой день приема антипсихотических препаратов была оценена эффективность и безопасность терапии. При редукции суммарного балла по шкале PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) $\geq 20\%$ от начального уровня терапия считалась эффективной. Антипсихотик-индуцированный набор веса диагностировали при изменении массы тела $\geq 7\%$ от начального. Развитие экстрапирамидных побочных эффектов акатизии и паркинсонизма оценивали с использованием шкал Barnes Akathisia Rating Scale (BARS ≥ 2 — развитие акатизии) и Simpson Angus Scale (SAS ≥ 3 — паркинсонизм), соответственно. Измерения в ЛПК проводились как до, так и через 28 дней терапии. Определение количества белка рецептора 5-HT_{2A} проводили методом иммуноферментного анализа (Cloud-Clone Corp., США), с нормировкой на общий белок (нг/мг клеточного лизата). Определение уровня мРНК гена *HTR2A* — ПЦР в режиме реального времени (TaqMan, Синтол, Россия) методом нормализованной экспрессии гена

с выбранным контрольным образцом $\Delta\Delta C_q$ (референсные гены: *ACTB* и *GAPDH*). Данные уровня мРНК и количества белка имели отклонение от нормального распределения, представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей ($Lq \div Hq$). Статистическая обработка данных проведена с использованием непараметрических критериев (SPSS 21.0 (IBM, США)).

Результаты

На фоне фармакотерапии у всех пациентов, включенных в исследование, наблюдался положительный ответ: достоверное снижение общего рейтинга PANSS ($p < 0,001$): с $97,4 \pm 13,6$ [68,0–114,0] до $72,2 \pm 17,5$ [44,0–107,0] при терапии галоперидолом, с $87,3 \pm 18,6$ [49,0–129,0] до $64,4 \pm 18,8$ [36,0–119,0] — оланзапином. При сравнении изучаемых показателей (белок, мРНК) рецептора 5-HT_{2A} между группами больных до начала терапии у пациентов с коморбидным течением РШС с САЗ отмечалось более низкое количество белка 5-HT_{2A} ($7,99$ ($3,53 \div 10,79$) vs $4,72$ ($3,41 \div 6,53$), $p < 0,001$), а также уровень экспрессии *HTR2A* ($0,65$ ($0,22 \div 1,22$) vs $0,30$ ($0,04 \div 0,79$) $p < 0,001$) по сравнению пациентами без САЗ. Антипсихотическая терапия в течение 28 дней не оказывала влияния на уровень мРНК *HTR2A*, при этом количество белка 5-HT_{2A} снижалось, причем при терапии оланзапином в большей степени, что, вероятно, связано с большим аффинитетом препарата к рецептору. Снижение количества 5-HT_{2A} без снижения уровня мРНК гена можно объяснить активацией альтернативного сигнального пути с участием β -аррестинов и последующей интернализацией рецепторов в эндосомы. Интернализация рецепторов, сопряженных с G-белками, связана с десенсибилизацией и имеет большое клиническое значение, влияя на терапевтический эффект. В ходе исследования не было найдено ассоциации между начальным уровнем мРНК, количеством рецептора 5-HT_{2A} и прогнозом терапии. При этом, снижение количества белка на 28-й день наблюдалось только в случае отсутствия побочных эффектов. При развитии побочных эффектов (набора веса, экстрапирамидных нарушений) снижение количества рецептора 5-HT_{2A} не происходило.

Снижение количества рецептора 5-HT_{2A} в ЛПК на фоне антипсихотической терапии можно рассматривать как маркер безопасности проводимого лечения.

Литература/ References

1. De Deurwaerdere P., Di Giovanni G. Serotonergic modulation of the activity of mesencephalic dopaminergic system: therapeutic implications. *Progress in Neurobiology* 2017; (151): 175–236.
2. Soman S., Bhattacharya A., Panicker M.M. Dopamine requires unique residues to signal via the serotonin 2A receptor. *Neuroscience* 2020; 439:319–331. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.03.056.